

## EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 04266818  
PUBLICATION DATE : 22-09-92

APPLICATION DATE : 21-02-91  
APPLICATION NUMBER : 03027220

APPLICANT : SEKISUI CHEM CO LTD;

INVENTOR : FUKUDA MUTSUMI;

INT.CL. : A61K 9/70 C08L 33/02 C08L 39/06 //(C08L 39/06 , C08L 33:02 )

TITLE : TACKY AGENT FOR MEDICAL APPLICATION

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a tacky agent for medical application, capable of efficiently absorbing a medicine percutaneously or through mucosa, not providing skin with irritation, applicable for many hours without causing peel and not damaging the keratin layer in peeling.

CONSTITUTION: A tacky agent for medical application comprising (A) a blend polymer of a vinylpyrrolidone (co)polymer soluble in water and/or an alcohol and a (meth)acrylic acid (co)polymer, having preferably 1-30wt.%, especially 5-25wt.% content of (meth)acrylic acid copolymer, (B) a softening agent, a high-boiling compound such as preferably polyhydric alcohol or a derivative thereof as essential components and preferably further (C) a weakly basic organic carboxylic acid, preferably one providing 1% aqueous solution having pH7-9 in the ratio of 100 pts.wt. component A, 20-500 pts.wt. component B and 0.1-20 pts.wt. component C, preferably 50-300 pts.wt. component B and 1-10p pts.wt. component C.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-266818

(43) 公開日 平成4年(1992)9月22日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 3 4	7038-4 C		
C 0 8 L 33/02	L J D	7242-4 J		
39/06	L J Y	7242-4 J		
// (C 0 8 L 39/06				
33:02)		7242-4 J		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平3-27220	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月21日	(72) 発明者	米戸 邦夫 大阪府高槻市真上町6丁目11番1-410号
		(72) 発明者	福田 睦 大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8号

(54) 【発明の名称】 医療用粘着剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物を経皮及び経粘膜吸収するための医療用粘着剤であって、薬物を効果的に経皮または経粘膜吸収させることができ、皮膚刺激を与えず、剥離を引き起こすことなく長時間にわたり貼付することができ、さらに剥離の際に角質層を損傷しない医療用粘着剤を得る。

【構成】 ビニルピロリドン(共)重合体と(メタ)アクリル酸共重合体とのブレンドポリマー及び軟化剤を含有する医療用粘着剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビニルピロリドン（共）重合体と（メタ）アクリル酸共重合体とのブレンドポリマー及び軟化剤を含有する医療用粘着剤であって、該ビニルピロリドン（共）重合体は、水及び／もしくはアルコールに可溶である性質を有する医療用粘着剤。

【請求項2】 ビニルピロリドン（共）重合体と（メタ）アクリル酸共重合体とのブレンドポリマー、軟化剤及び弱塩基性有機カルボン酸塩を含有する医療用粘着剤であって、該ビニルピロリドン（共）重合体は、水及び

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビニルピロリドン（共）重合体と（メタ）アクリル酸共重合体とのブレンドポリマーを用いた薬物の経皮または経粘膜投与のための医療用粘着剤に関し、より詳しくは、粘着剤層からの薬物の放出が効果的に行われ、皮膚刺激が緩和であり、長時間の貼付が可能であり、繰り返し使用しても密着性、貼付性が急激に低下しない医療用粘着剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、薬物を経皮または経粘膜投与するための医療用粘着剤として、種々のアクリル系粘着剤やゴム系粘着剤が汎用されている。しかしながら、これらの粘着剤は皮膚に対する接着性が強く、そのために皮膚から剥離する際に、皮膚の角質層の一部を剥離して損傷を与えたり、皮膚刺激の大きな要因となったりする場合が多かった。また、粘着剤を構成している成分が、直接皮膚に作用して皮膚刺激の原因となることも多かった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の医療用粘着剤の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、粘着剤中から薬物を経皮及び経粘膜吸収させるための医療用粘着剤として使用することができ、粘着剤成分自体は皮膚刺激作用を有さず、さらに、剥離を引き起こすことなく長時間にわたり皮膚表面に貼付することが可能であり、かつ皮膚から剥離する際に角質層に損傷を与えない医療用粘着剤を提供することにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の医療用粘着剤は、ビニルピロリドン（共）重合体と（メタ）アクリル酸共重合体とのブレンドポリマーと、薬学的に許容される軟化剤とを主成分として含有し、そのことにより上記の目的が達成される。すなわち、ビニルピロリドン（共）重合体及び軟化剤からなる粘着剤（粘着剤成分I）は、成分自身による刺激性はなく、また、ポリマーが親水性であることから、皮膚に対する貼付性が強すぎず、角質層を剥離するといった現象を生じさせない。し

かし、内部凝集力が弱く剥離時に皮膚に糊が残り、また、耐水性に劣ることから、医療用粘着剤としては好ましくはない。本発明者らは、この粘着剤成分Iに（メタ）アクリル酸共重合体をブレンドすれば、粘着剤成分Iの優れた特性、すなわち良好な皮膚への貼付性及び皮膚への無刺激性を保有したまま、内部凝集力及び耐湿性が高められることを見だし、本願の第1発明をなすに至った。また、上記第1発明のブレンドポリマー及び軟化剤を含む粘着剤に弱塩基性有機カルボン酸塩を添加することにより、さらに内部凝集力及び耐湿性が高められることを見だし、本願の第2発明をなすに至った。

【0005】 ビニルピロリドン（共）重合体

上記ビニルピロリドン（共）重合体としては、例えば、ビニルピロリドンホモポリマー、あるいは、ビニルピロリドンと（メタ）アクリル酸、（メタ）アクリル酸メチルエステル、（メタ）アクリル酸エチルエステル、無水マレイン酸、ビニルアルコールもしくは酢酸ビニル等の1種または2種以上との共重合体が挙げられる。このようなビニルピロリドン（共）重合体としては、水及び／またはアルコールに可溶である必要があり、また、軟化剤を添加することによって、内部凝集力が弱められていたとしても粘着性は有している必要がある。また、共重合体中のビニルピロリドン含有率は、粘着剤成分Iとしての優れた特性、すなわち良好な皮膚への貼付性及び皮膚への無刺激性を保有するために、及び（メタ）アクリル酸共重合体をブレンドすることによって内部凝集力及び耐湿性を高めるために70モル%以上、好ましくは90モル%以上がよい。

【0006】 （メタ）アクリル酸共重合体

上記（メタ）アクリル酸共重合体は、例えば、アクリル酸もしくはメタアクリル酸等の（メタ）アクリル酸（塩）の1種または2種以上と、ビニルアルコール、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、無水マレイン酸、（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチル、（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸-2-エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチル、（メタ）アクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル等の分子中にフリーのカルボン酸を有さないモノマーの1種または2種以上との共重合体が挙げられる。

上記（メタ）アクリル酸共重合体は、（メタ）アクリル酸を5モル%～90モル%含有する共重合体である。該（メタ）アクリル酸の含有量が、5モル%未満であると粘着剤の内部凝集力及び耐湿性を高める効果が得られず、90モル%を超えると配合液がゲル化して均一な粘着剤が得にくくなるため、5モル%～90モル%が好適な範囲であり、さらには、20モル%～80モル%がより好適である。上記（メタ）アクリル酸共重合体の添加により本発明の粘着剤の内部凝集力及び耐水性が顕著に高められる理由は詳しくはわからないが、該（メタ）アクリル酸共重合体のカルボン酸と、ビニルピロリドン

(共)重合体のピロリドン環とが予想外の相互作用をすることによって考えられる。従って、該(メタ)アクリル酸共重合体の添加により望ましい効果を得るためには、該(メタ)アクリル酸共重合体は軟化剤の添加により粘着性を発現する必要はないが、ビニルピロリドン(共)重合体と該(メタ)アクリル酸共重合体とが相互作用するためには、配合溶液中で双方が相溶している必要があり、かつpH4以上の水及び/またはアルコールに可溶であることが好ましい。また、必要に応じて該共重合体に1価あるいは2価の金属塩を添加して、中和等

#### 【0007】配合比

また、上記ブレンドポリマーにおける(メタ)アクリル酸共重合体の含有量は、1重量%未満では内部凝集力及び耐湿性を高める効果が得られず、30重量%を超えるとポリビニルピロリドン(共)重合体の上記した本来の優れた特性を失うことから、1重量%~30重量%の範囲が好適であり、さらに5重量%~25重量%がより好適である。

#### 【0008】弱塩基性有機カルボン酸塩

弱塩基性有機カルボン酸塩としては、例えば、酢酸、ステアリン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、フタル酸、ポリアクリル酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が挙げられる。これらの性状として、1%水溶液のpHが7~9の範囲が好適である。該ブレンドポリマー100重量部に対する添加量は、0.1重量部~20重量部、好ましくは1重量部~10重量部であり、0.1重量部未満では添加効果が発現し難く、20重量部を超えると粘着剤中で過飽和状態となり結晶析出等が起こり易くなる。

#### 【0009】軟化剤

軟化剤としては、上記ブレンドポリマーを軟化させるために配合されており、例えば、多価アルコール、多価アルコール誘導体等の高沸点の化合物が好適である。具体的には、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン等が挙げられる。ブレンドポリマー100重量部に対する軟化剤の添加量は、20重量部~500重量部、好ましくは50重量部~300重量部であり、20重量部未満では軟化効果が十分ではなく、500重量部を超えるとポリマーからブリードアウトし易くなる。

#### 【0010】薬物

本発明の医療用粘着剤に含有される薬物としては、経皮吸収性を有する薬物であれば特に限定されず、種類についても必要に応じて1種または2種以上を適宜配合して用いることができる。この薬物すなわち薬効成分としては、例えば、解熱消炎鎮痛剤、鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧・不整脈用剤、血圧降下剤、鎮咳去たん剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、喘息・鼻アレルギー治療剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮

剤、脳循環・代謝改善剤、抗うつ・抗不安剤、ビタミンD製剤、経口血糖降下剤、抗潰瘍剤、睡眠剤、抗生物質等が挙げられる。解熱消炎鎮痛剤としては、インドメタシン、サリチル酸、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、スリンダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸、ピロキシカム、フルルビプロフェン、ベンダザック等が挙げられる。鎮痛剤としては、ベンタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、臭化水素酸エプタゾシン、酒石酸ブトルファノール等が挙げられる。ステロイド系抗炎症剤としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フロオシロンアセトニド、フロドキシコルチド、メチルプレドニゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヘタメサゾン、甘草酸ジフルコトロン、プロピオンクロヘタゾール、フルオシノニド等が挙げられる。血管拡張剤としては、ジルチアゼム、ベラパミル、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニトログリセリン等が挙げられる。高血圧、不整脈用剤としては、プロパノロール、アテノロール、ビンドロール、硫酸キニジン、アジマリン、塩酸アルブテロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、マレイン酸チモロール、ジソピラミド等が挙げられる。血圧降下剤としては、塩酸クロニジン、カプトリル、塩酸ラゾシン、硫酸ベンブトロール、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、酢酸グアナベンズ、塩酸ブナゾシン、マレイン酸エラナプリル、塩酸アロチノロール、塩酸ブニトロール等が挙げられる。鎮咳去たん剤としては、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸ツロブテロール、塩酸アンブロキシオール、塩酸ビロブテロール、塩酸マブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸トリメトキノール、フマル酸フォルモテロール等が挙げられる。抗潰瘍剤としては、5-フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、マイトマイシンC等が挙げられる。局所麻酔剤としては、ベンゾカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン等が挙げられる。ホルモン剤としては、エストロゲン、エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、プロスタグランジン等のステロイドホルモン類；インスリン等のペプチドホルモン類等が挙げられる。喘息・鼻アレルギー治療剤としては、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸ナトリウム等がある。抗ヒスタミン剤としては、塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンベンザミン、メキタジン等が挙げられる。抗凝血剤としては、ヘパリン等がある。鎮痛剤としては、スコボラミン、クロフルペロール等がある。脳循環代謝改善剤としては、ピンボセチン、塩酸フルナジリン、塩酸ニカルジピン、フマル酸ブ

ロビンカミン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、酒石酸イフェンプロシル、塩酸イソクスブリン等が挙げられる。抗うつ・抗不安薬としては、塩酸マプロチリン、エチゾラム、ジアゼパム、プロマゼパム、塩酸アミトリプチリン、塩酸ミアンセリン等が挙げられる。ビタミンD剤としては、 $\alpha$ -カルシドール、エルゴカシフェロール等がある。経口血糖降下剤としては、グリベンクラミド、グリクラジド等がある。抗潰瘍剤としては、リンゴ酸グレボプリド、ファモチジン、臭化グリコピロニウム等がある。睡眠薬としては、ファノバルビタール、アモバルビタール等がある。抗生物質としては、テトラサイクリン、クロラムフェニコール等がある。これらの薬物の配合量は、薬物の種類、貼付剤の使用目的等により異なるが、通常、粘着剤中に0.1~40重量%の割合で含有される。また、必要に応じて薬物の吸収を高める吸収促進剤、皮膚への刺激を低下させる皮膚刺激低減化剤、薬物を安定化させる安定化剤、さらには必要に応じて賦形剤等を添加してもよく、その場合も本発明の粘着剤を用いた貼付剤に含まれるものである。

#### 【0011】貼付剤の製造

本発明の医療用粘着剤を用いた貼付剤は、通常の粘着テープの製造方法に従って製造され得る。例えば、溶液塗工法、ホットメルト塗工法、エマルジョン塗工法等の種々の塗工法が採用される。特に、溶剤塗工法が好適に用いられる。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、適当な溶媒の粘着剤溶液を、支持体表面に塗布・乾燥する。塗布には、ロールコーター、ブレードコーター等のコーターが用いられる。溶液を直接支持体表面に塗布せず、シリコーン樹脂等をコーティングした剥離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させても良い。このような剥離紙は、使用時まで貼付剤の粘着剤層表面を保護するために用いられる。溶剤塗工法以外の塗工法においても、粘着剤層形成後、粘着剤層表面保護のために剥離紙を配することが推奨される。貼付剤の粘着剤層の厚みは用途により異なるが、通常、10~3000 $\mu$ mである。10 $\mu$ mを下回ると必要量の薬物を含有させることができず、粘着性も不十分である。3000 $\mu$ mを上回ると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

#### 【0012】

【作用】本発明の医療用粘着剤は、上記のように構成されており、親水性であるため、皮膚に対する親和性が比較的弱い。そのため、貼付剤を剥離する際に、角質層を剥離したり、或いは表面の毛を竜り取ったりするといった現象が発生し難く、従って、皮膚への刺激性が少なく、かつ皮膚のかぶれ等も生じ難い。また、粘着剤層が柔軟であるため、親和性が低いにも関わらず、皮膚表面に密着して皮膚の伸縮に無理なく追従し得るため、皮膚表面から剥がれ難い。また、上記粘着剤成分Iだけでは、耐水性及び内部凝集力が弱く、貼付剤とした場合に

は、貼付中に支持体の外側に粘着剤層の組成物がはみ出したり、貼付剤を剥がしたときに粘着剤組成物が皮膚に残ったりしていた。これに対して、本発明の医療用粘着剤は、粘着剤成分Iに(メタ)アクリル酸共重合体をブレンドすることによって、この粘着剤成分Iの優れた特性、すなわち良好な皮膚への貼付性及び皮膚への無刺激性を保有したまま、内部凝集力及び耐湿性が高められている。しかも、ビニルピロリドン(共)重合体が軟化剤によって膨潤状態のままで、内部凝集力及び耐湿性が高められることから、薬物は、粘着剤層中を容易に移動することができ、かつ効果的に放出されて、経皮吸収される。さらに、上記発明のブレンドポリマー及び軟化剤を含む粘着剤に弱塩基性有機カルボン酸塩を添加することにより、さらに内部凝集力及び耐湿性が高められ、上記の効果がより一層高められる。

#### 【0013】

【実施例の説明】以下に、本発明を実施例及び比較例を挙げることにより具体的に説明する。

#### 実施例1

20 ビニルピロリドンホモポリマー(BASF社製、Kollidon 30) 75重量部をエタノール200重量部に均一に溶解し溶液Iを得た。メタアクリル酸-アクリル酸エチル共重合体(Rohm Pharma社製、Eudragit L100-55(メタアクリル酸含量38~52%)) 25重量部をエタノール50重量部に溶解し溶液IIを得た。以上の溶液I、IIと、ポリエチレングリコール600(日本油脂製、日局外規格) 250重量部とを均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液中に、硝酸イソソルビドの5%エタノール溶液を、粘着剤中硝酸イソソルビドが10%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面シリコーン処理ポリエチレンテレフタレート(PET)剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにPET/エチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)ラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例1の貼付剤を得た。

#### 【0014】実施例2

40 実施例1で調製した粘着剤溶液に、クエン酸3Naの10%水溶液を粘着剤中クエン酸3Naが5%となるように加えて調整した以外は、実施例1と同様にして、実施例2の貼付剤を得た。

#### 【0015】実施例3

50 ビニルピロリドンホモポリマー(BASF社製、Kollidon 30) 90重量部をエタノール200重量部に均一に溶解し溶液Iを得た。メタアクリル酸-メタアクリル酸メチル共重合体(Rohm Pharma社製、Eudragit S(メタアクリル酸含量25.0~34.5%))及びメタアクリル酸-アクリル酸エチル共重合体(Rohm Pharma社製、Eudragit L100-55) 各々5重量部をエタノール200重

7

量部に溶解し溶液IIを得た。以上の溶液I、II及び濃グリセリン（日本油脂製、日局規格）250重量部とを均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、インドメタシンの10%エタノール溶液を、粘着剤中インドメタシンが10%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが70 $\mu$ mとなるように表面にシリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにポリエチレン（PE）／EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例3の貼付剤を得た。

#### 【0016】実施例4

ビニルピロリドン95重量部、メタアクリル酸メチル5重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.3重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量7.5 $\times 10^5$ 、固形分35%のビニルピロリドン-メタアクリル酸メチル共重合体を得た（溶液I）。アクリル酸70重量部、アクリル酸-2-エチルヘキシル30重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.6重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量8.5 $\times 10^4$ 、固形分30%のアクリル酸-アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体溶液を得た（溶液II）。以上の溶液Iを271.4重量部、溶液IIを16.7重量部秤量し、濃グリセリン（日本油脂製、日局規格）250重量部と均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、エストラジオールの10%エタノール懸濁溶液を、粘着剤中エストラジオールが10%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面にシリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE／EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例4の貼付剤を得た。

#### 【0017】実施例5

ビニルピロリドン90重量部、アクリル酸10重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.5重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量4.0 $\times 10^5$ 、固形分35%のビニルピロリドン-アクリル酸共重合体溶液を得た（溶液I）。アクリル酸50重量部、アクリル酸ブチル50重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.6重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量2.5 $\times 10^5$ 、固形分35%のアクリル酸-アクリル酸ブチル共重合体を得た（溶液II）。以上の溶液Iを228.6重量部、溶液IIを57.1重量部、ポリエチレングリコール600（日本油脂製、日局規格）を200重量部秤

8

量し、均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、ニフェジピンの5%エタノール溶液を、粘着剤中ニフェジピンが10%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが50 $\mu$ mとなるように表面にシリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE／EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例5の貼付剤を得た。

#### 10 【0018】実施例6

ビニルピロリドンホモポリマー（BASF社製、Kollidon90）90重量部をエタノール200重量部に均一に溶解し溶液Iを得た。メタアクリル酸-メタアクリル酸メチル共重合体（Rohm Pharma 社製、Eudragit S（メタアクリル酸含量25.0～34.5%））及びメタアクリル酸-アクリル酸エチル共重合体（Rohm Pharma 社製、Eudragit L100-55）各々5重量部をエタノール20重量部に溶解し溶液IIを得た。以上の溶液I、IIと濃グリセリン（日本油脂製、日局規格）250重量部とを均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、ピロキシカムの10%エタノール溶液を、粘着剤中ピロキシカムが20%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが200 $\mu$ mとなるように表面にシリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにポリエチレン（PE）／EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例6の貼付剤を得た。

#### 30 【0019】実施例7

実施例1で調製した粘着剤溶液に、硝酸イソソルビド及びポリオキシオチレンラウリルエーテルリン酸Naのエタノール溶液を、粘着剤中硝酸イソソルビド及びポリオキシオチレンラウリルエーテルリン酸Naが各々10%及び5%となるように加え、ディゾルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面にシリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにポリエチレン（PE）／EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例7の貼付剤を得た。

#### 40 【0020】実施例8

ビニルピロリドン95重量部、アクリル酸-2-エチルヘキシル5重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.3重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量5.5 $\times 10^5$ 、固形分35%のビニルピロリドン-アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体溶液を得た（溶液I）。アクリル酸50重量部、アクリル酸ジメチルアミノエチル50重量部を、溶媒としてエタノールを使用し

て、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.5重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量 $1.5 \times 10^5$ 、固形分30%のアクリル酸-アクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体溶液を得た(溶液II)。以上の溶液Iを228.6重量部、溶液IIを66.7重量部、濃グリセリン(日本油脂製、日局規格)250重量部を秤量し、均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、インドメタシンの10%エタノール溶液を、粘着剤中インドメタシンが10%となるように加え、ディソルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面シリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE/EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例8の貼付剤を得た。

#### [0021] 実施例9

ビニルピロリドンホモポリマー(BASF社製、Kollidon90)80重量部をエタノール200重量部に均一に溶解し溶液Iとした。メタアクリル酸80重量部、ビニルピロリドン20重量部を、溶媒としてエタノールを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.5重量部を加えて、60℃で重合を行い、重量平均分子量 $9.0 \times 10^4$ 、固形分30%のメタアクリル酸-ビニルピロリドン共重合体溶液を得た(溶液II)。以上の溶液Iの全てと、溶液IIを66.7重量部と濃グリセリン(日本油脂製、日局規格)200重量部とを均一に混合して、無色透明な粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、硝酸イソソルビドの10%エタノール溶液を、粘着剤中硝酸イソソルビドが10%となるように加え、ディソルバーで均一に混合し、不揮発分約30%のエタノール溶液となるように調整した。このエタノール溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面シリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて1時間乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE/EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、実施例9の貼付剤を得た。

#### [0022] 比較例1

アクリル酸-2-エチルヘキシル40重量部、メタアクリル酸-2-エチルヘキシル30重量部、アクリル酸ブチル30重量部を溶媒として酢酸エチルを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.25重量部を加えて60℃で重合を行い、重量平均分子量 $6.5 \times 10^5$ 、固形分54%の粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、硝酸イソソルビドの10%酢酸エチル溶液を、粘着剤中硝酸イソソルビド15%となるように加え、ディソルバーで均一に混合し、不揮発分約30%の酢酸エチル溶液となるように調整した。この酢酸エチル溶液を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように表面シリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて30分乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE/EVAラミネートフ

ィルムを貼り合わせ、比較例1の貼付剤を得た。

#### 比較例2

アクリル酸5重量部、アクリル酸-2-ヘキシル95重量部及びヘキサジオールジメタクリレート0.02重量部を溶媒として酢酸エチルを使用して、重合触媒としてラウロイルパーオキシド0.25重量部を加えて60℃で重合を行い、重量平均分子量 $1.05 \times 10^6$ 、固形分58%の粘着剤溶液を得た。この粘着剤溶液に、インドメタシンの10%酢酸エチル溶液を、粘着剤中インドメタシン10%となるように加え、ディソルバーで均一に混合し、不揮発分約30%の酢酸エチル溶液となるように調整した。この酢酸エチル溶液を乾燥後の厚みが70 $\mu$ mとなるように表面シリコーン処理PET剥離紙上に塗工し、60℃にて30分乾燥して粘着剤層を形成した。これにPE/EVAラミネートフィルムを貼り合わせ、比較例2の貼付剤を得た。

[0023] 実施例1~9及び比較例1、2で得られた各貼付剤について、実験1に示す手法によりウサギに対する薬物の移行性試験を行った。

#### 実験1

ウサギ(ニュージーランド・ホワイト種)の脱毛した背部及び腹側部に貼付剤の試験片(面積10cm<sup>2</sup>)を貼付し、24時間後これを剥離して回収した。繰り返し回数は各貼付剤毎に4回とした。実施例1~9については、これらの試験片を酢酸エチルで抽出処理し、貼付剤中の各々の薬物の残存量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各貼付剤の試験前の薬物量と試験後の残存量との差を24時間の皮膚移行量とした。また、比較例1、2については、これらの試験片をエタノールで抽出処理し、貼付剤中の各々の薬物の残存量を高速液体クロマトグラフ法により測定し、実施例の場合と同様に皮膚移行量を求めた。各貼付剤のウサギの皮膚における薬物の移行量を表1に示す。

[0024]

[表1]

## ウサギ皮膚移行量

	移行量 ( $\mu\text{m}/24\text{時間}/\text{cm}^2$ )
実施例1	249 ± 86
実施例2	281 ± 102
実施例3	24 ± 9
実施例4	37 ± 14
実施例5	243 ± 64
実施例6	46 ± 17
実施例7	563 ± 108
実施例8	22 ± 11
実施例9	255 ± 79
比較例1	218 ± 72
比較例2	18 ± 6

【0025】表1から明らかなように、実施例1、2及び9と比較例1との比較、及び実施例3、8と比較例2との比較から、本発明の医療用粘着剤を用いた場合、比較例のアクリル系粘着剤を用いた場合と比較して、同等以上の良好な薬物放出性を有していることが認められ\*

\*る。また、実施例4～7の結果からも、本発明の医療用粘着剤が各々薬物に対して良好な薬物放出性を有していることが認められる。実施例1～9及び比較例1、2で得られた各貼付剤について、実験2に示す手法によりウサギの皮膚に対する貼付剤の刺激性試験を行った。

## 実験2

実験1と同じ手法で処理したウサギの皮膚について、貼付剤を24時間貼付した後剥離し、1時間後及び48時間後の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。なお、本試験において、浮腫及び痂皮の形成は認められなかった。紅斑の程度は下記の0～4の5段階の判定基準で評価した。

- 0 … 紅斑なし
- 1 … かろうじて識別できる軽度の紅斑
- 2 … 明らかな紅斑
- 3 … 中程度の紅斑
- 4 … 深紅色の強い紅斑

平均値（各回における評点の総和を繰返し回数4で割った値）を各々の貼付剤の皮膚刺激指数とした。得られた評価結果を表2に示す。

【0026】

【表2】

## ウサギ皮膚刺激指数

	刺激指数	
	1時間後	48時間後
実施例1	0.5 ± 0.5	0.0 ± 0.0
実施例2	0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.0
実施例3	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.6
実施例4	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0
実施例5	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.5
実施例6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
実施例7	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5
実施例8	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.0
実施例9	0.5 ± 0.6	0.0 ± 0.0
比較例1	2.0 ± 1.4	0.5 ± 0.5
比較例2	1.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5

【0027】表2から明らかなように、本発明の医療用粘着剤を用いた実施例1～9の貼付剤の皮膚刺激は、1時間後及び48時間後共にほとんど認められないのに対して、アクリル系粘着剤を用いた比較例1、2の貼付剤の皮膚刺激は、48時間後においてはほとんど認められないが、1時間後は角質層の損傷に起因すると考えられる高い刺激が認められた。実施例1～9及び比較例1、2で得られた貼付剤について、実験3に示す手法によりヘアレスマウスの摘出皮膚に対する薬物の透過性試験を行った。

## 実験3

まず、図1に示す拡散セル1を準備した。拡散セル1は、上側のドナー槽3と下側の有底円筒状のレセプター槽2とからなる。ドナー槽3の底壁中央には開口部4が設けられ、また、ドナー槽3の下端及びレセプター槽2の上端には、それぞれ、上側フランジ5及び下側フランジ6が設けられている。そして、上側フランジ5と下側フランジ6とが対向するように両者を重ね合わせることによって、ドナー槽3とレセプター槽2とが気密状にかつ同心状に積み重ねられている。レセプター槽2の側部



には、側方に突出された形態のサンプリング口7が取り付けられており、レセプター槽2の内部にはマグネット攪拌子9が投入されている。ヘアレスマウス（8週齢、雄）を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離して皮下脂肪を除去し、約5cm×5cmの皮膚片を得た。この皮膚片8を拡散セル1の上に側フランジ5と下側フランジ6の間に挟着して、ドナー槽3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じるようにした。皮膚片8の上面に、貼付剤面積3.14cm<sup>2</sup>の円形に打ち抜かれた試験片10を貼付した。レセプター槽2には、下記の方法により調製したレセプター液を満たした。次に、拡散セル1を温度37℃に保たれた恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行った。試験開始後サンプリング口7からレセプター液1mlを採取し、このレセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各貼付剤についての透過量測定値を表3に示す。

#### レセプター液の調製法

NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5×10<sup>-4</sup>モル)、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2×10<sup>-4</sup>モル)、NaCl (1.5×10<sup>-4</sup>モル) 及びゲンタマイシン10mgを蒸留水500mlに溶かし、得られた溶液のpHを0.1規定NaOH水溶液で7.2に調整した後、その容量を蒸留水で1000mlとした。

【0028】

【表3】

ヘアレスマウス皮膚透過量

	透 過 量 ( $\mu\text{g}/24\text{時間}/\text{cm}^2$ )
実施例1	908 ± 92
実施例2	299 ± 115
実施例3	21 ± 11
実施例4	31 ± 18
実施例5	278 ± 81
実施例6	48 ± 22
実施例7	883 ± 98
実施例8	23 ± 5
実施例9	278 ± 102
比較例1	251 ± 52
比較例2	18 ± 7

【0029】表3から明らかなように、実験1の結果と同様、実施例1、2及び9と比較例1との比較、及び実施例3、8と比較例2との比較から明らかなように、本発明の医療用粘着剤を用いた場合、比較例のアクリル系粘着剤を用いた場合と比較して、同等以上の良好な薬物放出性を有していることが認められる。また、実施例4～7についての結果からも同様に、本発明の医療用粘着剤が各々薬物に対して良好な薬物放出性を有していることが認められる。

10 【0030】

【発明の効果】以上のように、本発明による医療用粘着剤を用いて構成された貼付剤は、種々の薬物を効果的に経皮または経粘膜吸収させることができる。また、本発明の医療用粘着剤は、粘着剤中の軟化剤の効果によってブレンドポリマーが膨潤状態とされており非常に柔軟であるため、粘着剤中の薬物の拡散速度が本来高いと考えられるが、さらに、皮膚または粘膜に貼付した場合、皮膚または粘膜表面から蒸発する水分あるいは分泌液等を吸収してより粘度が低下し、粘着剤中の薬物の拡散速度が高められるので、薬物は容易に粘着剤中を拡散移動することができ、粘着剤から効果的に放出されて、経皮及び経粘膜吸収される。さらに、本発明の医療用粘着剤は親水性であるため、皮膚に対する親和性は比較的弱い。従って、貼付剤を剥がす際に、角質層を剥離するといった現象が生じず、さらに、体表面の毛を毫り取ることもないので、皮膚への刺激性が少なく、皮膚のかぶれ等も生じ難い。さらに、本発明の医療用粘着剤は、非常に柔軟であるため、皮膚への親和性が低いにもかかわらず、皮膚表面に密着して皮膚の伸縮に無理なく追従することができる。よって、皮膚面から剥離することなく、長時間にわたり貼付することができ、かつ繰り返し使用しても、密着性、貼付性が急激に低下することがない。

30

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実験3においてヘアレスマウスの摘出皮膚に対する薬物透過性試験に用いた拡散セルを示す斜視図である。

#### 【符号の説明】

1…拡散セル、2…レセプター槽、3…ドナー槽、4…開口部、5…上側フランジ、6…下側フランジ、7…サンプリング口、8…皮膚片、9…マグネット攪拌子、10…試験片。

40

(9)

特開平4-266818

【図1】

